

BB

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 06256318 A

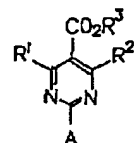
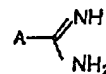
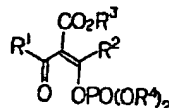
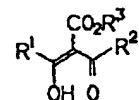
(43) Date of publication of application: 13.09.1994

(51) Int. Cl. C07D239/28
C07D239/42(21) Application number: 05040248
(22) Date of filing: 01.03.1993(71) Applicant: SHIONOGI & CO LTD
(72) Inventor: KOIKE HARUO
KABAKI MIKIO
WATANABE MASAMICHI(54) METHOD FOR SYNTHESIZING
5-CARBOALKOXPYRIMIDINE DERIVATIVEcarboalkoxypyrimidine derivative of formula IV.
COPYRIGHT: (C) 1994, JPO&Japio

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a method of synthesis capable of efficiently and industrially producing the subject compound being used as a raw material for a pyrimidine derivative useful as an HMG-CoA reductase inhibitor.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R^1 to R^2 are H or alkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl which may be replaced, respectively) is reacted with a halophosphoric ester of the formula $(R^4O)_2POX^1$ (R^4 is alkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl which may be replaced, respectively; X is halogen) preferably in the presence of triethylamine to give a phosphoric ester of formula II. Then the compound is reacted with an acid addition salt of amidine of formula III [A is alkyl, aralkyl, aryl, SR^5 , OR^6 or NR^7R^8 (R^5 to R^8 are H or alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylsulfonyl or arylsulfonyl which may be replaced, respectively) in the presence of a base and a pyridine ring is formed to give the objective 5-



BEST AVAILABLE COPY

Translation

[Document] Japanese Patent Publication (KOKAI)

[Publication No] 6-256318

[Publication Date] September 13, 1994

[Application No] 5-40248

[Filing Date] March 1, 1993

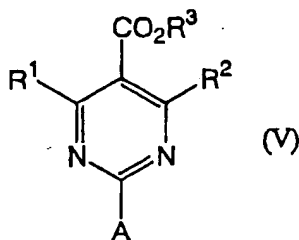
[Applicant] Shionogi

[Title of Invention] Method for Synthesizing a 5-Carboalkoxypyrimidine Derivative

[CLAIM]

[Claim 1] A method for synthesizing a 5-carboalkoxypyrimidine derivative of the formula (V):

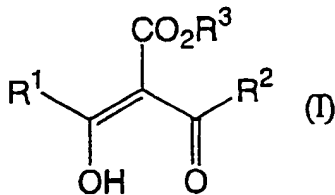
[Chem 4]



wherein R^1 , R^2 , and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl, and heteroaryl which may be substituted respectively; A is alkyl, aralkyl, aryl, SR^5 , OR^6 , or NR^7R^8 (R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl which may be substituted respectively),

which comprises reacting a compound of the formula (I):

[Chem 1]

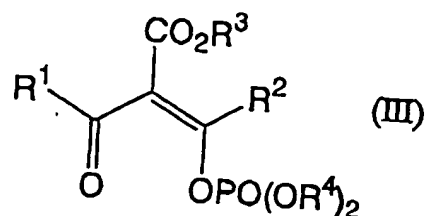


wherein R^1 , R^2 , and R^3 are the same as defined above,

with a halophosphoric ester of the formula (II): $(R^4O)_2POX^1$, wherein R^4 is

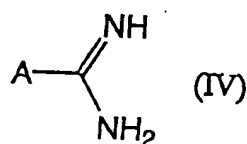
selected from the group consisting of alkyl, aralkyl, aryl and heteroaryl which may be substituted respectively; X¹ is halogen, in the presence of a base, to obtain a phosphoric ester of the formula (III):

[Chem 2]



wherein R¹, R², R³, and R⁴ are the same as defined above, and reacting the phosphoric ester with an acid addition salt of the amidine of the formula (IV):

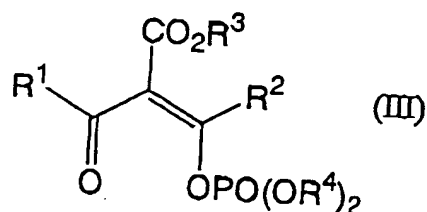
[Chem 3]



wherein A is the same as defined above, in the presence of a base, to form a pyrimidine ring.

[Claim 2] A phosphoric ester of the formula (III)

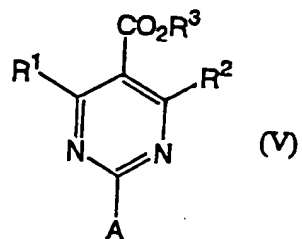
[Chem 5]



wherein R¹, R², R³, and R⁴ are the same as defined above.

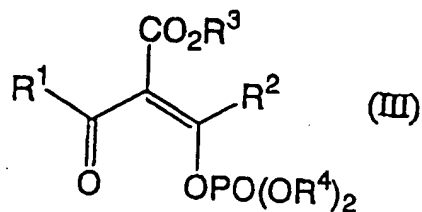
[Claim 3] A method for synthesizing a 5-carboalkoxypyrimidine derivative of the formula (V):

[Chem 8]



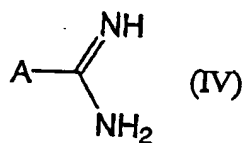
wherein R¹, R², R³ and A are the same as defined above,
 which comprises reacting a phosphoric ester of the formula (III):

[Chem 6]



wherein R¹, R², R³, and R⁴ are the same as defined above, with an acid addition
 salt of the amidine of the formula (IV):

[Chem 7]



wherein A is the same as defined above, in the presence of a base, to form a
 pyrimidine ring.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-256318

(43) 公開日 平成6年(1994)9月13日

(51) Int. Cl. ⁵ C 0 7 D 239/28 239/42	識別記号 8615-4C Z 8615-4C	庁内整理番号 F I	技術表示箇所
--	------------------------------	---------------	--------

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平5-40248	(71) 出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22) 出願日	平成5年(1993)3月1日	(72) 発明者	小池 晴夫 京都府相楽郡精華町大字麦田小字東川原2-33
		(72) 発明者	樺木 幹雄 大阪府守口市大板西町16
		(72) 発明者	渡辺 正道 滋賀県大津市打出浜8-1-201
		(74) 代理人	弁理士 山本 秀策

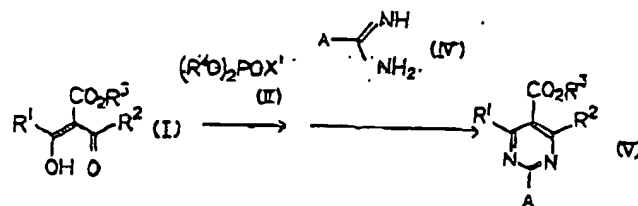
(54) 【発明の名称】 5-カルボアルコキシピリミジン誘導体の合成方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 5-カルボアルコキシピリミジン誘導体を効率よく工業的に生産できる合成方法を提供する。

【構成】 式 (I) で示される化合物に、式 (R¹O)₂P O X¹ で示されるハロリン酸エステル (II) を塩基の存*

* 在下で反応させ、さらに式 (IV) で示されるアミジニンの酸付加塩を塩基の存在下で反応させてピリミジン環を形成することにより、式 (V) で示される5-カルボアルコキシピリミジン誘導体を得る。



(式中、R¹、R²およびR³は水素、アルキル、アラルキルなど、R¹はアルキル、アラルキル、アリールな

ど、Aはアルキル、アラルキル、アリールなど、X¹はハロゲンを示す)。

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (JP)

(12) 【公報種別】 公開特許公報 (A)

(11) 【公開番号】 特開平 6 - 2 5 6 3 1 8

(43) 【公開日】 平成 6 年 (1 9 9 4) 9 月 1 3 日

(54) 【発明の名称】 5-カルボアルコキシピリミジン誘導体の合成方法

(51) 【国際特許分類第 5 版】

C07D239/28 8615-4C

239/42 Z 8615-4C

【審査請求】 未請求

【請求項の数】 3

【出願形態】 OL

【全頁数】 8

(21) 【出願番号】 特願平 5 - 4 0 2 4 8

(22) 【出願日】 平成 5 年 (1 9 9 3) 3 月 1 日

(71) 【出願人】

【識別番号】 0 0 0 0 0 1 9 2 6

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

(72) 【発明者】

【氏名】 小池 晴夫

【住所又は居所】 京都府相楽郡精華町大字菱田小字東川原 2 - 3 3

(72) 【発明者】

【氏名】 榊木 幹雄

【住所又は居所】 大阪府守口市大枝西町 1 6

(19) [Publication Office] Japanese Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document] Published Unexamined Patent Application (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application (A)] Laid-Open Patent HEI {SEI} 6 - 256318

(43) [Publication Date of Unexamined Application] Heisei 6 year (1994) September 13 day

(54) [Title of Invention] SYNTHETIC METHOD OF 5-CARBALKOXYPYRIMIDINE DERIVATIVE

(51) [International Patent Classification 5th Edition]

C07D239/28 8615-4C

239/42 Z 8615-4C

[Request for Examination] Examination not requested

[Number of Claims] 3

[Form of Application] OL

[Number of Pages in Document] 8

(21) [Application Number] Patent application Hei 5 - 40248

(22) [Application Date] Heisei 5 year (1993) March 1 day

(71) [Applicant]

[Applicant Code] 000001926

[Name] SHIONOGI & CO., LTD.

[Address] Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 3 Chome 1 turn 8 number

(72) [Inventor]

[Name] Koike Haruo

[Address] Kyoto Prefecture Soraku-gun Seika-cho Oaza Hishida Koaza Higashi Kawahara 2-33

(72) [Inventor]

[Name] Kabaki Mikio

[Address] Osaka Prefecture Moriguchi City Oedanishimachi 16

(72) 【発明者】

【氏名】 渡辺 正道

【住所又は居所】 滋賀県大津市打出浜 8-1-201

(74) 【代理人】

【弁理士】

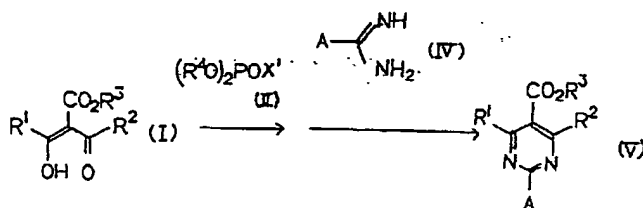
【氏名又は名称】 山本 秀策

(57) 【要約】

(修正有)

【目的】 5-カルボアルコキシピリミジン誘導体を効率よく工業的に生産できる合成方法を提供する。

【構成】 式 (I) で示される化合物に、式 $(R^4O)_2POX^1$ で示されるハロリン酸エステル (II) を塩基の存在下で反応させ、さらに式 (IV) で示されるアミジンの酸付加塩を塩基の存在下で反応させてピリミジン環を形成することにより、式 (V) で示される5-カルボアルコキシピリミジン誘導体を得る。

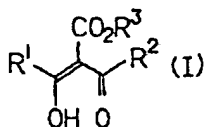


(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は水素、アルキル、アラルキルなど、 R^4 はアルキル、アラルキル、アリーールなど、 A はアルキル、アラルキル、アリーールなど、 X^1 はハロゲンを示す)。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式 (I)

【化1】



(72) [Inventor]

[Name] Watanabe Masamichi

[Address] Shiga Prefecture Otsu City Uchidehama 8-1-201

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name] Yamamoto Shusaku

(57) [Abstract]

(There is an amendment.)

[Objective] Synthetic method which can produce 5-carboalkoxy pyrimidine derivative efficiently in industrially is offered.

[Constitution] By the fact that to compound which is shown with h Formula (I), halophosphate ester (II) which is shown with type $(R^4O)_2POX^1$ reacting under existing of base, furthermore, acid addition salt of amidine which is shown with Formula (IV) reacting under existing of base, and forming pyrimidine ring, 5-carboalkoxy pyrimidine derivative which is shown with Formula (V) is obtained.

(In Formula, R^1 , R^2 and R^3 , show hydrogen, alkyl and aralkyl or the like. R^4 , shows alkyl, aralkyl and aryl or the like. A , shows alkyl, aralkyl and aryl or the like. X^1 shows halogen).

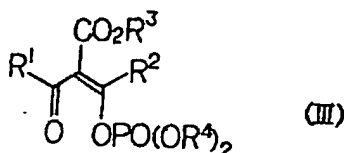
[Claim(s)]

[Claim 1] Synthetic method of 5-carboalkoxy pyrimidine derivative which is shown with Below Formula (I).

[Chemical Formula 1]

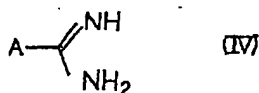
(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す)で示される化合物に、式 $(R^4O)_2POX^1$ (式中、 R^4 はアルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示し、 X^1 はハロゲンを示す)で示されるハロリン酸エステル (II) を塩基の存在下で反応させて下記式 (III) で示されるリン酸エステルを得る工程と、

【化2】



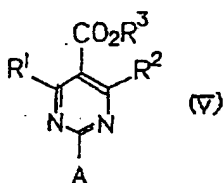
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ式 (I) または (II) における定義と同様である) 該リン酸エステル (III) に、下記式 (IV)

【化3】



(式中、Aはアルキル、アラルキル、アリール、 SR^5 、 OR^6 または NR^7R^8 を示し、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニル、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す)で示されるアミジンの酸付加塩を塩基の存在下で反応させてピリミジン環を形成する工程とを包含することの特徴とする、下記式 (V)

【化4】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびAはそれぞれ式 (I) または (IV) における定義と同様である) で示される5-カルボアル

it designates that it includes step which obtains phosphoric ester which is shown with below Formula (III) by in compound which is shown with (in Formula, R^1 , R^2 , and R^3 , becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown.), halophosphate ester (II) which is shown with formula $(R^4O)_2POX^1$ (in Formula, R^4 show alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown. X^1 shows halogen.) reacting under existing of base, and

[Chemical Formula 2]

In (In Formula, R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 respectively, it is similar to definition in formula (I) or (II)) said phosphoric ester (III), below Formula (IV)

[Chemical Formula 3]

step which forms pyrimidine ring by acid addition salt of amidine which is shown with (in Formula, as for A, alkyl, aralkyl, aryl, SR^5 , OR^6 , or NR^7R^8 showing, R^5 , R^6 , R^7 , and R^8 , becoming independent respectively, shows hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkyl sulfonyl, or aryl sulfonyl. And group which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown.) reacting under existing of base as feature, below Formula (V)

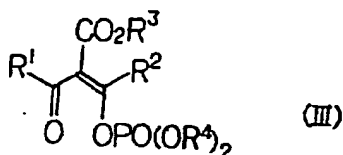
[Chemical Formula 4]

(In Formula, R^1 , R^2 , R^3 , and A, respectively, it is similar to definition in formula (I) or (IV)).

コキシピリミジン誘導体の合成方法。

【請求項2】下記式 (III) で示されるリン酸エステル：

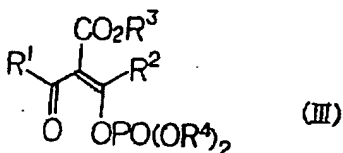
【化5】



(式中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示し、そして、R⁴はアルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す)。

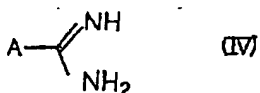
【請求項3】下記式 (III) で示されるリン酸エステル

【化6】



(式中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示し、そして、R⁴はアルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す)。に、下記式 (IV)

【化7】



(式中、Aはアルキル、アラルキル、アリール、SR⁵、OR⁶またはNR⁷R⁸を示し、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルおよび置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を

[Claim2] Phosphoric ester which is shown with below Formula (III):

[Chemical Formula 5]

(In Formula, R₁, R₂, and R₃, becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown. And, R₄ shows alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown).

[Claim3] Phosphoric ester which is shown with below Formula (III)

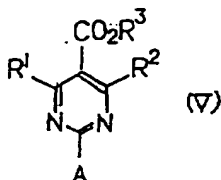
[Chemical Formula 6]

(In Formula, R₁, R₂ and R₃, becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown. And, R₄ shows alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown). below Formula (IV)

[Chemical Formula 7]

below Formula (V) which includes step which forms pyrimidine ring by acid addition salt of amidine which is shown with (in Formula, as for A, alkyl, aralkyl, aryl, SR⁵, OR⁶, or NR⁷R⁸ showing. R₅, R₆, R₇, and R₈, becoming independent respectively, shows hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkyl

示)で示されるアミジンの酸、塩を塩基の存在下で反応させてピリミジン環を形成する工程を包含する、下記式 (V)



(式中、R¹、R²、R³およびAはそれぞれ式 (III) または (IV) における定義と同様である) で示される5-カルボアルコキシピリミジン誘導体の合成方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ヒドロキシメチルグルタリルCoA (HMG-CoA) 還元酵素の阻害剤として有用なピリミジン誘導体の原料として利用される5-カルボアルコキシピリミジン誘導体の合成方法に関する。

【0002】

【従来の技術】HMG-CoA (3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル補酵素A) 還元酵素はコレステロール生成の律速酵素である。このHMG-CoA還元酵素の阻害剤として、種々のピリミジン誘導体が知られている。例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 33巻、52頁〜60頁 (1990) (Journal of Medicinal Chemistry 33, 52-60 (1990))、特開平1-261377号公報、EP0,367,895などにこのようなタイプの誘導体が開示されている。このようなピリミジン誘導体、もしくは、それを合成するための中間体は、各種医薬品の中間体としても有用である。

【0003】例えば、上記ジャーナル オブ メディシナル ケミストリーには、上記ピリミジン誘導体の原料として、下記式 (X) で示される5-カルボアルコキシピリミジン誘導体が記載されている。この5-カルボアルコキシピリミジン誘導体 (X) は、この文献においては、下記スキームに示すように下記式 (VI) で示されるジケトンに下記式 (VII) で示されるアルデヒドおよび下記式 (VIII) で示されるアミジンの酸付加塩を反応させて閉環し、得られた化合物 (IX) を脱水素して合成されている。

sulfonyl, or aryl sulfonyl group which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown.) reacting under existing of base

[Chemical Formula 8]

Synthetic method of 5-carboalkoxy pyrimidine derivative which is shown with (in Formula, as for, R¹, R², R³, and A, respectively it is being similar to definition in Formula (III) or (IV)).

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application] This invention, regards synthetic method of 5-carboalkoxy pyrimidine derivative which is useful as inhibitor of hydroxymethyl glutaryl CoA (HMG-CoA) reductase, and is utilized as starting material of pyrimidine derivative.

[0002]

[Prior Art] HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A) reductase is rate determination enzyme of cholesterol biosynthetic. As inhibitor of this HMG-CoA reductase, various pyrimidine derivative is known. For example, in Journal of Medicinal Chemistry Vol.33 and 52 page to 60 page (1990) (Journal of Medicinal Chemistry (ISSN 0022-2623, CODEN JMCMAR) 33, 52-60 (1990)), Japan Unexamined Patent Publication Hei 1-261377 number disclosure, EP 0,367,895 or the like, derivative of this kind of type is disclosed. This kind of pyrimidine derivative, or, intermediate in order to synthesize that is useful as intermediate of various drug.

[0003] For example, in above-mentioned Journal of Medicinal Chemistry, as starting material of above-mentioned pyrimidine derivative, 5-carboalkoxy pyrimidine derivative which is shown with below Formula (X) is stated. As for this 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (X), as shown in below-mentioned scheme regarding this reference, to diketone which is shown with below Formula (VI), aldehyde which is shown with below Formula (VII) and acid addition salt of amidine which is shown with below Formula (VIII) reacting, ring closing it does, dehydrogenation doing compound (IX) which is acquired, it is

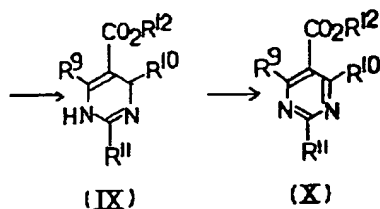
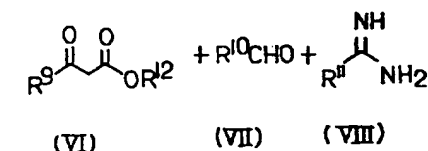
synthesized.

[0004]

[0004]

[化9]

[Chemical Formula 9]



【0005】上記スキームにおいて、R⁹としては、例えば、メチル、イソプロピルなどのアルキル、R¹⁰としては、例えば、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニルなどのアリール、R¹¹としては例えば、メチル、イソプロピルなどのアルキル；シクロヘキシルなどのシクロアルキル；あるいはフェニル、4-フルオロフェニルなどのアリール、そしてR¹²としては、エチルなどのアルキルが記載されている。

[0005] In above-mentioned scheme, as R⁹, for example, methyl and isopropyl or other alkyl, as R¹⁰, for example, 4-fluorophenyl and 4-chlorophenyl or other aryl, as R¹¹, for example, methyl and isopropyl or other alkyl; cyclohexyl or other cycloalkyl; or phenyl and 4-fluorophenyl or other aryl, and as R¹², ethyl or other alkyl is stated.

【0006】化合物(X)の脱水素は、ここでは、脱水素剤である2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)を用いて行われている。しかし、この脱水素反応を工業的に行う良い方法がないために、上記5-カルボアルコキシピリミジン誘導体(X)を効率よく工業的に生産することができない。

[0006] Dehydrogenation of compound (X) here, is done making use of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) which is a dehydrogenation agent. But, because there is not a good method which this dehydrogenation is done in the industrially, it is not possible to produce above-mentioned 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (X) efficiently in industrially.

[0007]

[0007]

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記従来の問題を解決しようとするものであり、その目的とするところは、上記5-カルボアルコキシピリミジン誘導体を効率よく工業的に生産できる合成方法を提供することにある。

[Problems to be Solved by the Invention] This invention is something which it tries to solve above-mentioned conventional problem. objective is to offer synthetic method which can produce above-mentioned 5-carboalkoxy pyrimidine derivative efficiently in industrially.

[0008]

[0008]

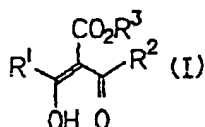
【課題を解決するための手段】本発明の合成方法は、下記式(I)

[Means to Solve the Problems] As for synthetic method of this invention, below Formula (I)

[0009]

[0009]

【化10】

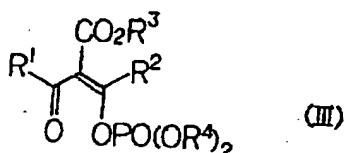


【0010】（式中、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す）で示される化合物に、式 (R⁴O)₂POX¹

（式中、R⁴はアルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示し、X¹はハロゲンを示す）で示されるハロリン酸エステル (II) を塩基の存在下で反応させて下記式 (I) で示されるリン酸エステルを得る工程と、

【0011】

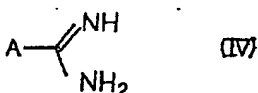
【化11】



【0012】（式中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ式 (I) または (II) における定義と同様である）該リン酸エステル (III) に、下記式 (IV)

【0013】

【化12】



【0014】（式中、Aはアルキル、アラルキル、アリール、SR⁵、OR⁶またはNR⁷R⁸を示し、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニル、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す）で示されるアミジンの酸付加塩を塩基の存在下で反応させてピリミジン環を形成することにより、下記式 (V)

[Chemical Formula 10]

[0010] step which obtains phosphoric ester which is shown with below Formula (III) by in compound which is shown with (in Formula, R¹, R², and R³, becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group s which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown), halophosphate ester (II) which is shown with type (R⁴O)₂POX¹ (in Formula and R⁴ show alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown. X¹ shows halogen) reacting under existing of base, and

[0011]

[Chemical Formula 11]

[0012] In (In Formula, as for R¹, R², R³, and R⁴, respectively, it is similar to definition in formula (I) or (II)) said phosphoric ester (III), below Formula (IV)

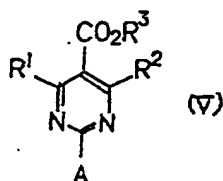
[0013]

[Chemical Formula 12]

[0014] acid addition salt of amidine which is shown with (in Formula, A show alkyl, aralkyl, aryl, SR⁵, OR⁶, or NR⁷R⁸. R⁵, R⁶, R⁷, and R⁸, becoming independent respectively, shows hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkyl sulfonyl, or aryl sulfonyl. And group which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown) reacting under existing of base, by forming pyrimidine ring below Formula (V)

[0015]

[化13]

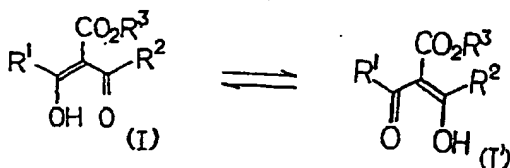


【0016】(式中、R¹、R²、R³およびAはそれぞれ式(I)または(IV)における定義と同様である)で示される5-カルボアルコキシピリジン誘導体を得る工程と、を包含し、そのことにより上記目的が達成される。

【0017】なお、式(I)の化合物は、下記式

[0018]

[化14]



【0019】(式中、R¹、R²およびR³はそれぞれ式(I)における定義と同様である)で示される様に、互変異性体(I')が存在し、通常は式(I)の化合物およびその互変異性体(I')の混合物の状態が存在していると解される。本明細書において、単に式(I)の化合物という場合には、式(I)の化合物またはその互変異性体(I')あるいはそれらの混合物を意味する。

【0020】上記各式におけるアルキルとしては、直鎖状、分枝状または環状のアルキルが挙げられ、好ましくは、C₁~C₆のアルキルが挙げられる。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、s-ペンチル、t-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、s-ヘキシル、t-ヘキシルが例示される。上記アルキルは、ハロゲン、アミノおよびシアノからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい。

【0021】上記各式におけるアリールとしては、好ましくはC₆~C₁₂のアリールが挙げられ、例えば、フェニル、α

[0015]

[Chemical Formula 13]

【0016】(in Formula, as for R¹, R², R³, and A, respective, it is similar to definition in formula (I) or (IV)) With step which obtains 5 - carbo alkoxy pyrimidine derivative which is shown, it includes, above-mentioned objective is achieved with the fact.

【0017】Furthermore, as for compound of Formula (I), below Formula

[0018]

[Chemical Formula 14]

【0019】As shown with (in Formula, as for R¹, R², and R³, it is similar to definition in respective Formula (I)), tautomer (I') exists. It is understood that usually it exists with state of mixture of compound of Formula (I) and its tautomer (I'). In this specification, when, compound of Formula (I) simply, Formula (I) compound, or tautomer (I'), or mixture of those is meant.

【0020】As alkyl in above-mentioned each formula, listing alkyl of normal chain, branch, or ring shape. You can list alkyl of preferably C₁ to C₆. For example, methyl, ethyl, n- propyl, isopropyl, n- butyl, isobutyl, tetrabutyl, t-butyl, n- pentyl, isopentyl, neopentyl, s- pentyl, tetrabutyl, n- hexyl, isohexyl, neohexyl, s- hexyl and t- hexyl are illustrated. As for above-mentioned alkyl, optionally substituted of 1 to 3 which is selected from group which consists of halogen, amino, and cyano.

【0021】As aryl in above-mentioned each formula, listing aryl of the preferably, C₆ to C₁₂. For example, phenyl, α naphthyl

ナフチルまたはβナフチルが例示される。上記アリールは、アルキル、ハロゲン、アミノおよびシアノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい。

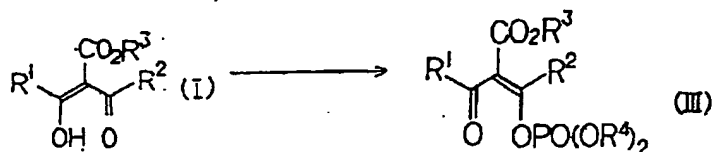
【0022】上記各式におけるヘテロアリールとしては、環内にN、SおよびまたはOなどが含有されるヘテロアリールが挙げられ、例えば、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、イソキノリルなどが例示される。上記ヘテロアリールは、アルキル、ハロゲン、アミノおよびシアノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい。

【0023】上記各式におけるアラルキルは、上記アルキルが上記アリール基で置換された基であり、好ましくは、C₁～C₆のアルキルがC₆～C₁₂のアリールで置換された基が挙げられる。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピルが例示される。上記アリールは、アルキル、ハロゲン、アミノ、シアノからなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい。

【0024】本発明の方法によれば、上記のように、まず、式(I)で示される化合物に、塩基の存在下で式(R⁴O)₂POX¹(式中、R⁴はアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリールおよび置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示し、X¹はハロゲンを示す)で示されるハロリン酸エステル(II)を反応させ、リン酸エステル(III)を得る。

【0025】

【化15】



【0026】(式(I)および(III))において、R¹、R²およびR³はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示し、そしてR⁴はアルキル、アラルキル、アリールまたはヘテロアリール、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す。

【0027】上記ハロリン酸エステル(II)に含有されるハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、好ましくはクロロリン酸エステルが用いられる。

or β naphthyl are illustrated. As for above-mentioned aryl, optionally substituted of 1 to 3 which is selected from group which consists of alkyl, halogen, amino, and cyano.

[0022] Listing heteroaryl which N, S and / or O or the like are contained inside ring as heteroaryl in above-mentioned each formula. For example, pyridinyl, pyrimidinyl, furil, thienyl, pyrrolyl, quinolyl, and isoquinolyl or the like are illustrated. As for above-mentioned heteroaryl, optionally substituted of 1 to 3 which is selected from group which consists of alkyl, halogen, amino, and cyano.

[0023] Aralkyl in above-mentioned each formula is group which above-mentioned alkyl is substituted with above-mentioned aryl group. You can list group which alkyl of preferably C₁ to C₆ is substituted with aryl of C₆ to C₁₂. For example, benzyl, phenethyl, and phenyl propyl are illustrated. As for above-mentioned aryl, optionally substituted of 1 to 3 which is selected from group which consists of alkyl, halogen, amino, and cyano.

[0024] According to method of this invention, as description above, first, in compound which is shown with Formula (I), halophosphate ester (II) which under existing of base is shown with type(R⁴O)₂POX¹ (In Formula, R⁴ shows group which is selected from group which becomes in these group which possess alkyl, aralkyl, aryl, heteroaryl, and substituent. X¹ shows halogen.) reacting and phosphoric ester (III) is obtained.

[0025]

[Chemical Formula 15]

[0026] (In Formula (I) and (III), R₁, R₂ and R₃, becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl and, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown. And R₄ shows alkyl, aralkyl, aryl, or heteroaryl. And group which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown).

[0027] As halogen which is contained in above-mentioned halophosphate ester (II), listing chlorine, bromine, and iodine or the like. Preferably, it can use chloro phosphoric ester.

[0028] 上記ハロリン酸エステル (II) と共にエステル化反応に用いられる上記塩基として、有機塩基または無機塩基を用いることができる。本発明においては、トリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどのトリアルキルアミンや、DBUなどが好ましく使用でき、最も好ましくはトリエチルアミンが用いられる。

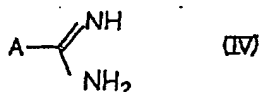
[0029] 上記リン酸エステル化反応に使用される溶媒としては、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチルなどが挙げられ、好ましくはアセトニトリルが用いられる。

[0030] 上記リン酸エステル化反応の反応温度は、通常 -30°C ~ 室温であり、反応時間は、通常 1 ~ 6 時間である。

[0031] 次に、上記リン酸エステル (III) と、式

[0032]

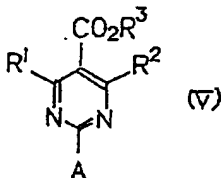
[化16]



[0033] (式中、Aはアルキル、アラルキル、アリール、SR⁵、OR⁶またはNR⁷R⁸を示し、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニル、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す) で示される上記アミジン (IV) の酸付加塩とを反応させ、式

[0034]

[化17]



[0035] (式中、R¹、R²、R³およびAはそれぞれ式 (I) または (IV) における定義と同様である) で示される5-カルボアルコキシピリミジン誘導体 (V) を得る上記反応は、塩基の存在下、溶媒中で行われる。上記アミジン (IV) は、酸の付加した塩の形で用いるのが好ましく、酸としては、有機酸および無機酸のいずれであっても良い。本発明にお

[0028] As above-mentioned phosphoric acid ester (II) which is used for esterification reaction with above-mentioned halophosphate ester (II), it is possible to use organic base or inorganic base. Regarding this invention, be able to use triethylamine, tri isopropyl amine, and N,N-di isopropyl ethylamine or other trialkyl amine, and DBU or the like desirably. Most preferably, it can use triethylamine.

[0029] As solvent that can be used in above-mentioned phosphoric acid esterification reaction, listing acetonitrile, dichloromethane, dichloroethane, benzene, toluene, and ethyl acetate or the like. Preferably, it can use acetonitrile.

[0030] Reaction temperature of above-mentioned phosphoric acid esterification reaction is -30 °C to room temperature usually. reaction time is 1 to 6 hours usually.

[0031] Next, above-mentioned phosphoric ester (III), and formula

[0032]

[Chemical Formula 16]

[0033] Acid addition salt of above-mentioned amidine (IV) which is shown with (in Formula, A shows alkyl, aralkyl, aryl, SR⁵, OR⁶, or NR⁷R⁸. R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸, becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkyl sulfonyl, or aryl sulfonyl. And group which is selected from group which becomes in these group which possess substituent is shown) reacting formula

[0034]

[Chemical Formula 17]

[0035] As for above-mentioned reaction which obtains 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (V) which is shown with (In Formula, as for R¹, R², R³, and A, respectively it is similar to definition in Formula (I) or (IV)), it is done under existing of base and in solvent. As for above-mentioned amidine (IV), using in form of salt which acid adds desirable. As acid, it is

いては、無機酸を用いるのがよく、例えば、塩酸、硝酸、炭酸、硫酸などが特に好ましい。アミジン (IV) の置換基Aの種類によって反応条件、すなわち使用する塩基および溶媒の種類、および反応温度と反応時間が適宜選択される。

【0036】上記アミジン (IV) における置換基Aがアルキル、アラルキル、アリール、SR⁵またはOR⁶ (R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルスルホニルまたはアリールスルホニル、および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す) である場合には、上記塩基としては無機弱塩基が用いられ、好ましくはK₂CO₃、NaHCO₃などが用いられる。上記溶媒としては極性非プロトン溶媒が使用され、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) などが用いられる。反応温度は通常50～120℃であり、反応時間は、通常3～10時間である。

【0037】置換基Aが、NR⁷R⁸ (R⁷およびR⁸は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルを示す。および置換基を有するこれらの基でなる群から選択される基を示す。) である場合には、上記塩基としてはMOR⁹ (Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属を示す。R⁹はアルキルを示す。) が用いられる。上記溶媒としてはアルコールが好ましく使用され、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどが挙げられる。反応温度は、通常室温～溶媒の還流温度 (沸点) であり、反応時間は、通常1～3時間である。

【0038】このように、本発明の方法によれば、効率的に5-カルボアルコキシピリミジン誘導体 (V) を得ることができ、これは、HMG-CoA還元酵素の阻害剤として有用なピリミジン誘導体の原料として用いることができる。

【0039】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明するがこれらは単なる例示であり、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0040】 (実施例1)

(a) 化合物 (I) の合成

【0041】

good being whichever of organic acid and inorganic acid. Regarding this invention, using inorganic acid desirable. For example, hydrochloric acid, nitric acid, carbonic acid, and sulfuric acid or the like especially are desirable. With types of substituent A of amidine (IV) reaction condition, namely, types of base and solvent which you use, and reaction temperature and reaction time are appropriately selected.

[0036] Substituent A in above-mentioned amidine (IV), when it is a alkyl, aralkyl, aryl, SR⁵, or OR⁶ (R⁵ and R⁶, becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkyl sulfonyl, or aryl sulfonyl. And basis which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown), as above-mentioned base using inorganic weak base. Preferably, it can use K₂CO₃ and NaHCO₃ or the like. polarity aprotic solvent is used as above-mentioned solvent, for example, dimethyl sulfoxide (DMSO), it can use N,N-dimethylformamide (DMF) or the like. reaction temperature is 50 to 120 °C usually. reaction time is 3 to 10 hours usually.

[0037] Substituent A, when it is a NR⁷R⁸ (R⁷ and R⁸, becoming independent respectively, show hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl. And basis which is selected from group which becomes in these bases which possess substituent is shown), it can use MOR⁹ (M shows alkali metal or alkaline earth metal. R⁹ shows alkyl.) as above-mentioned base, alcohol is desirably used as above-mentioned solvent, for example, you can list methanol, ethanol, and isopropanol or the like. reaction temperature is circulation temperature (boiling point) of room temperature to solvent usually. reaction time is 1 to 3 hours usually.

[0038] This way, according to method of this invention, efficiently to be able to obtain 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (V). As for this, it is possible to use as starting material of useful pyrimidine derivative as the inhibitor of HMG-CoA reductase.

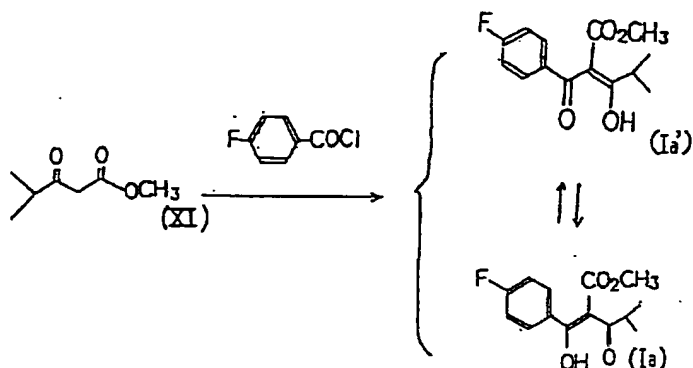
[0039]

[Working Example(s)] Below, this invention is explained with Working Example, but these are mere illustration, this invention is not something which is limited in these.

[0040] (Working Example 1)

(A) Synthesis of compound (I)

[0041]



【0042】メチルイソブチリルアセテート (XI) 4.32 g (30 mmol) をトルエン 8.64 ml に溶解した溶液に、10%水酸化ナトリウム水溶液 7.72 g (18 mmol) を氷冷下にて10分かけて滴下した。その溶液に、さらに33%水酸化ナトリウム水溶液 7.27 g (60 mmol) とp-フルオロベンゾイルクロライド 5.13 g (32.4 mmol) とを同時に43分かけて滴下し、混合液の温度を徐々に室温まで上げ、該混合液を1時間攪拌した。その後、トルエン層と水層とを分離した。水層に20%塩酸 8.1 g を加えて酸性とし、この水層にさらにトルエンを加えて抽出を行った。これらのトルエン層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥した。減圧濃縮してトルエンを留去し、メチル (E)-3-(p-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-イソブチリルプロペノエート (Ia) (二重結合の位置異性体の混合物) (以下、化合物 (Ia) とする) 6.83 g (収率 85.6%) を液体として得た。得られた化合物 (Ia) の核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定結果を以下に示す。

【0042】 In solution which melts methyl isobutyryl acetate (XI) 4.32g (30 mmol) in toluene 8.64 ml, 10 min applying 10 % sodium hydroxide aqueous solution 7.72g (18 mmol) under ice cooling, it dripped. In solution, furthermore 43 parts applying 33 % sodium hydroxide aqueous solution 7.27g (60 mmol) and p- fluoro benzoyl chloride 5.13g (32.4 mmol), in the same time, it drips. temperature of mixed solution was increased to room temperature gradually, said mixed solution the 1 hour was agitated. After that, toluene layer and water layer were separated. It makes acidity in water layer including 20 % hydrochloric acid 8.1g. It extracted in this water layer furthermore including toluene. These toluene layer adjusting. After washing, it dried with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated sodium chloride aqueous solution. vacuum concentration doing, it removes toluene. As liquid it acquired methyl (E)-3-(p- fluorophenyl)-3-hydroxy-2-isobutyryl propenoate (Ia) (mixture of positional isomer of double bond.) (Below, compound (Ia)) 6.83g (yield 85.6%). measurement result of nuclear magnetic resonance spectrum (nmr) of compound (Ia) which is acquired, is shown below.

【0043】 NMR (CDCl₃) : δ 1.13 (6H, d, J=7 Hz) 、 1.22 (6H, d, J=7 Hz) 、 2.45~2.60 (1H, m) 、 3.08~3.30 (1H, m) 、 3.53 (3H, s) 、 3.64 (3H, s) 、 7.01~8.0 (8H, m) 、 13.02 (1H, s) 、 17.41 (1H, s) 。

【0043】 Nmr (CDCl₃) : δ 1.13 (6H, d, J=7 Hz) , 1.22 (6H, d, J=7 Hz) , 2.45 to 2.60 (1H, m) , 3.08 to 3.30 (1H, m) , 3.53 (3H, s) , 3.64 (3H, s) , 7.01 to 8.0 (8H, m) , 13.02 (1H, s) , 17.41 (1H, s) .

【0044】 (b) リン酸エステル (III) の合成

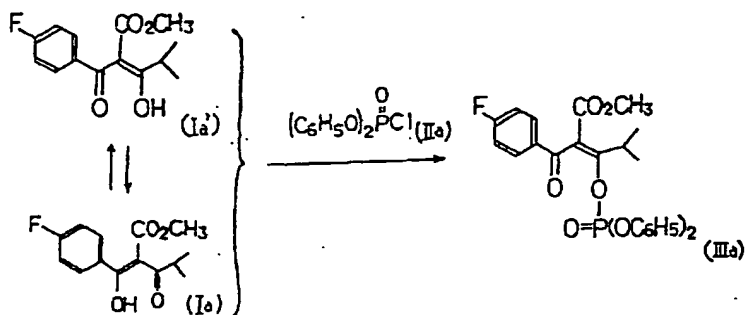
【0044】 (B) Synthesis of phosphoric ester (III)

【0045】

【0045】

[化19]

[Chemical Formula 19]



【0046】(a) で得られた化合物 (Ia) 7.99 g (30 mmol) をアセトニトリル 80 ml に溶かした溶液に、トリエチルアミン 2.34 g (33 mmol) を氷冷下で加えて 10 分撹拌した。この溶液に、クロロリン酸ジフェニル (IIa) 8.87 g (33 mmol) を加えて 4 時間撹拌した。この混合液に 5% 塩酸 100 ml と酢酸エチル 100 ml を加えて撹拌した後、酢酸エチル層を分離した。得られた酢酸エチル溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥した。この酢酸エチル溶液を減圧濃縮して酢酸エチルを留去し、得られた残渣を酢酸エチル-エタノールを用いて洗浄し、メチル (E)-2-(p-フルオロベンゾイル)-3-ジフェノキシホスフィノイルオキシ-3-イソプロピルプロペノート (IIIa) (以下、リン酸エステル (IIIa) とする) 9.60 g (収率 64.2%) を結晶として得た。

【0047】得られたリン酸エステル (IIIa) の核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定結果を以下に示す。

【0048】NMR (CDCl₃) : δ 1.30 (6H, d, J=7 Hz) 、 3.65 (3H, s) 、 3.85 (1H, m) 、 6.90~7.30 (12H, m) 、 7.80~7.92 (2H, m) 。

【0049】(c) 5-カルボアルコキシピリミジン誘導体 (Va) の合成

【0050】

[化20]

[0046] In solution which melted compound (Ia) 7.99g (30 mmol) which is acquired with the (a) in acetonitrile 80 ml. Adding triethylamine 2.34g (33 mmol) under ice cooling, 10 min it agitated. chloro diphenyl phosphate (IIa) 8.87g (33 mmol) adding to this solution, 4 hours it agitated. After agitating, ethyl acetate layer was separated into this mixed solution, including the 5% hydrochloric acid 100 ml and ethyl acetate 100 ml. ethyl acetate solution which is acquired, after washing, was dried with saturated sodium chloride aqueous solution. vacuum concentration doing this ethyl acetate solution, it removes ethyl acetate. You wash residue which is acquired, making use of the ethyl acetate - ethanol. As crystal it acquired methyl (E)-2-(p-fluoro benzoyl)-3-diphenoxy phosphinoyl oxy-3-isopropyl propenoate (IIIa) (Below, phosphoric acid ester (IIIa)) 9.60g (yield 64.2%).

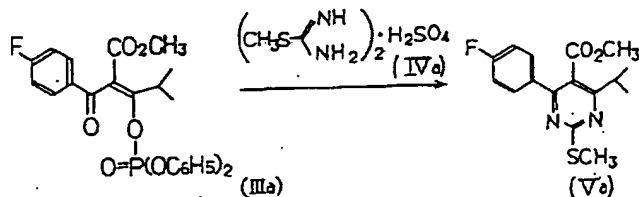
[0047] Measurement result of nuclear magnetic resonance spectrum (nmr) of phosphoric ester (IIIa) which it acquires, is shown below.

[0048] Nmr (CDCl₃) : δ 1.30 (6H, d, J=7 Hz) , 3.65 (3H, s) , 3.85 (1H, m) , 6.90 to 7.30 (12H, m) , 7.80 to 7.92 (2H, m) .

[0049] (C) Synthesis of 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (Va)

[0050]

[Chemical Formula 20]



[0051] (b) で得られたリン酸エステル (IIIa) 1.99 g (4.00 mmol) に、s-メチルイソチオウレア硫酸塩 (IVa) 0.72 g (2.6 mmol)、無水炭酸カリウム 0.64 g (4.6 mmol) およびジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を加え、90 °C で 7 時間撹拌し、反応させた。この反応液に水を加え、さらに酢酸エチルを加えて抽出した。酢酸エチル層を分離し、該酢酸エチル層を水洗した後、減圧濃縮して粗生成物 1.46 g を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30 g、展開溶媒: n-ヘキサン/ジクロロメタン=3/1) で精製し、メチル 4-(p-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-メチルチオピリミジン-5-カルボキシレート (Va) (以下、5-カルボアルコキシピリミジン誘導体 (Va) という) 0.28 g (収率 21%) を結晶として得た。

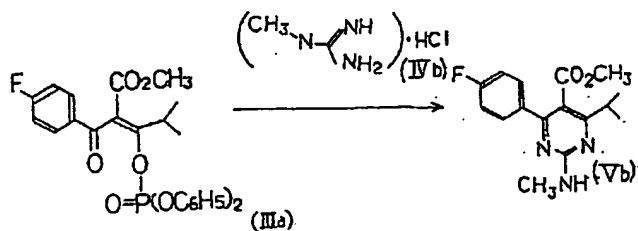
[0052] 得られた 5-カルボアルコキシピリミジン誘導体 (Va) の核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定結果を以下に示す。

[0053] NMR (CDCl₃): δ 1.31 (6H, d, J=7 Hz), 2.61 (3H, s), 3.14 (1H, hept, J=7 Hz), 3.70 (3H, s), 7.13 (2H, m), 7.66 (2H, m)。

[0054] (実施例 2)

[0055]

[化 21]



[0056] 実施例 1 の (b) で得られたリン酸エステル (IIIa) 5.00 g (10.0 mmol) および 1-メチルグアニジン塩酸塩 (IVb) 1.42 g (13.0 mmol) を、窒素雰囲気下で無水メタノール 25 ml に懸濁させた。この懸濁液にナトリウムメトキシド 2.80 g (52.0 mmol) を投入した。その溶液を 1 時間 30 分加熱還流した。メタノール溶液を酢酸エチル-1%塩化ナトリウム水溶液に分配し、有機溶媒層を分離した。この有機溶媒層を 5%水酸化ナトリウム水溶液および 5%塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、その後無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。この有機溶媒層を減圧濃縮した。得られた残留物にメタノール-水を加えて押し出し晶析し、メチル 4-(p-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチルアミノ)ピリミジン

[0051] In phosphoric acid ester (IIIa) 1.99g (4.00 mmol) which is acquired with (b), mixture of s-methylisothiourea sulfate (IVa) 0.72g (2.6 mmol), anhydrous potassium carbonate 0.64g (4.6 mmol), and dimethyl sulfoxide 10 ml adding, 7 hours it agitated with 90 °C, reacted. In this reaction mixture water adding. Furthermore it extracted including ethyl acetate. ethyl acetate layer is separated, said ethyl acetate layer water washing is done. After that, vacuum concentration doing, it acquired crude product 1.46g. This crude product, is refined with silica gel column chromatography (silica gel 30g and developing solvent n-hexane/dichloromethane=3/1). As crystal it acquired methyl 4-(p-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-methylthio pyrimidine-5-carboxylate (Va) (Below, 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (Va)) 0.28g (yield 21%).

[0052] Measurement result of nuclear magnetic resonance spectrum (nmr) of 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (Va) which it acquires is shown below.

[0053] Nmr (CDCl₃): δ 1.31 (6H, d, J=7 Hz), 2.61 (3H, s), 3.14 (1H, hept, J=7 Hz), 3.70 (3H, s), 7.13 (2H, m), 7.66 (2H, m).

[0054] (Working Example 2)

[0055]

[Chemical Formula 21]

[0056] Phosphate ester (IIIa) 5.00g which is acquired with (b) of Working Example 1 (10.0 mmol) and the 1-methyl guanidine hydrochloride (IVb) 1.42g (13.0 mmol), under nitrogen atmosphere, suspension it did in anhydrous methanol 25 ml. sodium methoxide 2.80g (52.0 mmol) was thrown to this suspension. solution, 1 hour 30 min heating and refluxing was done. methanol solution, partition was done in ethyl acetate-1% sodium chloride aqueous solution, organic solvent layer was separated. This organic solvent layer, is washed with 5% sodium hydroxide aqueous solution and 5% sodium chloride aqueous solution. After that, it dried making use of anhydrous magnesium sulfate. This organic solvent layer vacuum concentration was done. extrusion crystallization it makes

—5—カルボキシレート (Vb) (以下、5—カルボアルコキシピリミジン誘導体 (Vb) という) 1.27 g (収率 41.7%) を白色結晶として得た。

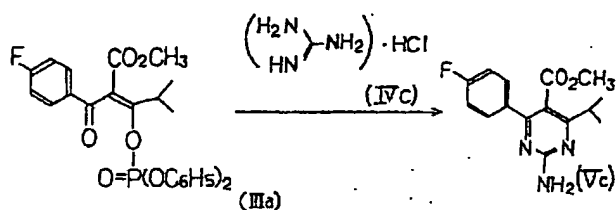
【0057】得られた5—カルボアルコキシピリミジン誘導体 (Vb) の核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定結果を以下に示す。

【0058】H-NMR (CDCl₃): δ 1.26 (6H, hept, J=6.8 Hz), 3.05 (3H, d, J=4.7 Hz), 3.16 (1H, hept, J=6.8 Hz), 3.61 (3H, s), 5.30 (1H, b), 7.06 ~ 7.61 (4H, m)。

【0059】(実施例 3)

【0060】

【化 22】



【0061】実施例 1 の (b) で得られたリン酸エステル (IIIa) 100 mg (0.2 mmol) を無水メタノール 1.5 ml に溶解し、この溶液にグアニジン塩酸塩 (IVc) 40 mg (0.4 mmol) およびナトリウムメトキシド 43 mg (0.8 mmol) を加えた。この溶液を室温で 3 時間攪拌し、さらに 2 時間加熱還流して反応させた。この反応液から溶媒を留去し、得られた残留物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出を行った。このジエチルエーテル溶液を、飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、乾燥を行った。減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 塩化メチレン/ジエチルエーテル=9/5) で精製し、メチル 4—(p—フルオロフェニル)—6—イソプロピル—2—アミノピリミジン—5—カルボキシレート (Vc) (以下、5—カルボアルコキシピリミジン誘導体 (Vc) という) 32 mg (収率 55.2%) を結晶として得た。

【0062】得られた5—カルボアルコキシピリミジン誘導体 (Vc) の核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定結果を以下に示す。

【0063】NMR (CDCl₃): δ 1.25 (6H, d,

residual product which is acquired including themethanol - water. As white crystal, it acquired methyl 4-(p-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methylamino) pyrimidine-5-carboxylate (Vb) (Below, 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (Vb)) 1.27g (yield 41.7%).

【0057】Measurement result of nuclear magnetic resonance spectrum (nmr) of 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (Vb) which it acquires is shown below.

【0058】H-nmr (CDCl₃): δ 1.26 (6H, hept, J=6.8 Hz), 3.05 (3H, d, J=4.7 Hz), 3.16 (1H, hept, J=6.8 Hz), 3.61 (3H, s), 5.30 (1H, b), 7.06 to 7.61 (4H, m).

【0059】(Working Example 3)

【0060】

【Chemical Formula 22】

【0061】Phosphoric acid ester (IIIa) 100 mg (0.2 mmol) which is acquired with (b) of Working Example 1, it melts in anhydrous methanol 1.5 ml. guanidine hydrochloride (IVc) 40 mg (0.4 mmol) and sodium methoxide 43 mg (0.8 mmol) was added to this solution. This solution 3 hours is agitated with room temperature. Furthermore 2 hours heating and refluxing doing, it reacted. solvent is removed from this reaction mixture. In residual product which is acquired it extracted with diethyl ether including water. You washed this diethyl ether solution, making use of saturated sodium chloride aqueous solution, dried. vacuum concentration it does. Crude product which is acquired is refined with silica gel column chromatography (developing solvent: methylene chloride / diethyl ether = 9/5). It acquired methyl 4-(p-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-amino pyrimidine-5-carboxylate (Vc) (Below, 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (Vc)) 32 mg (yield 55.2%) as crystal.

【0062】Measurement result of nuclear magnetic resonance spectrum (nmr) of 5-carboalkoxy pyrimidine derivative (Vc) which it acquires is shown below.

【0063】Nmr (CDCl₃): δ 1.25 (6H, d, J=7 Hz), 3.13 (1H, m), 3.

J=7 Hz), 3.13 (1H, m), 3.63 (3H, s), 5.24 (2H, bs), 7.10 (2H, m), 7.55 (2H, m).

[0064]

【発明の効果】本発明によれば、化合物(I)を活性エステルとし、アミジンの酸付加塩を作用させることにより、一工程でピリミジン環を形成し、5-カルボアルコキシピリミジン誘導体を効率よく合成することができる。本発明によれば、5-カルボアルコキシピリミジン誘導体を工業的な規模で効率的に得ることが可能である。得られた5-カルボアルコキシピリミジン誘導体は、HMG-CoA還元酵素の阻害剤として有用なピリミジン化合物の原料として好適に用いられる。

63 (3H,s), 5.24 (2H,bs), 7.10 (2H,m), 7.55 (2H,m).

[0064]

[Effects of the Invention] According to this invention, by designating compound (I) as active ester, acid addition salt of amidine operating, pyrimidine ring is formed with single step, 5-carbo alkoxy pyrimidine derivative can be synthesized efficiently. According to this invention, it is possible to obtain 5-carbo alkoxy pyrimidine derivative efficiently with industrial scale. As for 5-carbo alkoxy pyrimidine derivative which is acquired, it is used as starting material of useful pyrimidine compound as inhibitor of HMG-CoA reductase for ideal.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.